

Mort subite cardiaque d'origine génétique

J.-M. Lupoglazoff, I. Denjoy, P. Guicheney

La mort subite cardiaque est définie comme un décès inattendu de cause cardiaque dans la première heure qui suit le début de symptômes. L'autopsie peut permettre de détecter une cardiomyopathie hypertrophique ou dilatée sous-jacente, non diagnostiquée au préalable. Si aucune anomalie morphologique n'est détectée à l'autopsie, la mort subite est attribuée à une arythmie ventriculaire maligne primitive, dont l'origine génétique peut être due à un dysfonctionnement primitif des canaux ioniques cardiaques. Parmi ces arythmies ventriculaires malignes, on distingue le syndrome du QT long, le syndrome de Brugada, le syndrome du QT court et les tachycardies ventriculaires catécholergiques. Le dépistage cardiologique de l'un de ces syndromes repose sur l'analyse de l'ECG, les antécédents personnels de chaque membre de la famille, et éventuellement sur les résultats de l'échocardiographie ou de tests pharmacologiques de sensibilisation. Pour certains de ces syndromes, le ou les gènes en cause sont connus et rendent possible, au sein d'équipes multidisciplinaires spécialisées, la prise en charge des apparentés présymptomatiques ou symptomatiques dont le diagnostic n'aurait pas été établi. Toute mort subite rythmique récupérée expose le patient à un risque élevé de récurrence et justifie l'implantation d'un défibrillateur automatique.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Mort subite ; Syndrome du QT long ; Arythmies ventriculaires ; Cardiomyopathies ; Tachycardie ventriculaire catécholergique ; Syndrome du QT court

Plan

■ Introduction	1
■ Mort subite et cardiomyopathies	1
Mort subite dans les cardiomyopathies hypertrophiques	1
Mort subite dans les cardiomyopathies dilatées	2
Mort subite et cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène	2
■ Mort subite due à une arythmie ventriculaire maligne primitive	2
Syndrome du QT long congénital	2
Tachycardies ventriculaires catécholergiques	4
Syndrome de Brugada	5
Syndrome du QT court	6
■ Prise en charge des familles en cas de mort subite inexpliquée chez l'un des membres	6
Diagnostic présymptomatique	6
Conseil prénatal	6
Test diagnostique	6
Évaluations pronostiques	6
■ Conclusion	6

■ Introduction

La mort subite (MS) cardiaque est définie comme un décès inattendu de cause cardiaque dans la première heure qui suit le début de symptômes et en l'absence de maladie connue. [1, 2] Un décès si rapide est le plus souvent attribué à une origine rythmique, mais cette définition reste très approximative dans la mesure où 40 % des morts subites surviennent en l'absence

de témoin. [3] L'origine rythmique d'une mort subite ne peut être confirmée que si un tracé électrocardiographique a pu être enregistré au moment du décès. Selon une estimation américaine, la mortalité subite cardiaque représenterait entre 300 000 et 400 000 décès par an. [1, 2] Par projection, on peut estimer qu'en France elle pourrait avoisiner 60 000 décès par an. Chez les enfants de 1 à 13 ans, la mort subite cardiaque représente 19 % des décès subits, et près de 30 % entre l'âge de 14 et de 21 ans. [4] La MS cardiaque d'origine génétique peut se rencontrer dans deux contextes cliniques différents : patient présentant un cœur sain ou patient présentant certaines cardiomyopathies.

■ Mort subite et cardiomyopathies

Mort subite dans les cardiomyopathies hypertrophiques

La cardiomyopathie hypertrophique (CMH) est fréquente puisqu'elle affecte un adulte sur 500. [5] Comme elle se développe avec l'âge, elle est exceptionnelle chez l'enfant. La mortalité de la maladie est de 1 à 2 % par an, par mort subite à l'effort dans la moitié des cas. Une stratification du risque de MS a été établie chez l'adulte : antécédents de MS due à une CMH dans la famille, antécédents de syncope, tachycardie ventriculaire non soutenue sur l'enregistrement Holter, hypertrophie ventriculaire gauche à l'échocardiographie. Des études récentes sur des patients avec CMH appareillés avec un défibrillateur automatique implantable (DAI) en vue d'une prévention primaire et secondaire ont établi qu'un bénéfice est apporté dans la prévention de la MS. Les chocs appropriés avaient été déclenchés par des tachycardies ventriculaires ou des fibrillations ventriculaires. La stratification du risque individuel de la

MS dans la CMH reste à définir. Le risque de MS paraît extrêmement faible pour la majorité des patients asymptomatiques. La MS survient souvent à l'effort entre 10 et 35 ans et la pratique sportive doit être contre-indiquée chez ces patients. La CMH étant une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante, tout diagnostic à l'autopsie d'une CMH doit inciter à l'examen des apparentés au patient (parents, frères et sœurs) par une équipe spécialisée. La CMH est hétérogène sur le plan génétique. Les mutations dans un certain nombre de gènes codant pour des protéines musculaires cardiaques ont été identifiées. Le gène *PRKAG2* est responsable d'un phénotype particulier associant CMH et syndrome de Wolff-Parkinson-White.

Mort subite dans les cardiomyopathies dilatées

Les cardiomyopathies dilatées (CMD) monogéniques sont caractérisées par la grande hétérogénéité du phénotype et du mode de transmission. La forme isolée est la plus fréquente mais la CMD peut être aussi associée à un défaut de conduction (bloc auriculoventriculaire [BAV], dysfonction sinusale), à une myopathie périphérique ou à d'autres syndromes.

Le caractère familial de la cardiomyopathie est défini par l'existence d'une CMD chez au moins deux sujets apparentés. Le caractère familial et monogénique est retrouvé dans plus de 25 % de ce type de cardiomyopathie. [6] En fonction des critères choisis, 35 à 48 % des patients ont une CMD idiopathique d'origine génétique. S'il elle est familiale, elle est transmise dans plus de 90 % des cas sur un mode autosomique dominant. [7, 8] Les progrès récents de la biologie moléculaire ont déjà permis d'identifier huit gènes différents correspondant à différentes protéines musculaires : actine, desmine, delta-sarcoglycane, chaîne lourde β de la myosine, troponine T, α -tropomyosine, titine et enfin lamine A/C responsable d'une CMD avec troubles de la conduction cardiaque. [9] Ainsi les gènes impliqués dans les CMD monogéniques peuvent toucher de très nombreux constituants du muscle. De plus, il existe huit autres loci dont les gènes n'ont pas encore été identifiés, qui concernent des CMD (isolées ou associées à des troubles de conduction). [9] Aussi est-il conseillé, lors du bilan des CMD familiales qui comprend un examen clinique, un électrocardiogramme (ECG) et une échocardiographie, de proposer un prélèvement sanguin pour recherche génétique (extraction d'acide désoxyribonucléique [ADN]) et de faire une enquête familiale. Celle-ci est difficile car l'âge de survenue et la présentation clinique de ces CMD sont très variables au sein d'une même famille. Aussi est-il recommandé pour tous les parents au premier degré, frères et sœurs des patients atteints de CMD de réaliser un examen cardiologique tous les 2 à 3 ans, en vue de détecter précocement une dilatation du ventricule gauche à l'échocardiographie, avec ou sans atteinte de la fonction systolique.

Mort subite et cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène

Ce terme regroupe un ensemble de maladies variables quant à leur présentation clinique et leurs différents modes de transmission génétique. La forme classique de dysplasie ventriculaire droite arythmogène (DVDA) à transmission autosomique dominante est caractérisée par des tachycardies ventriculaires (TV) à retard gauche et touche le plus souvent des hommes jeunes volontiers sportifs. Ces TV peuvent être mal tolérées ou responsables de MS au cours d'un effort, ou paucisymptomatiques, elles sont souvent alors associées à une asthénie et entraînent des malaises. L'histologie montre un remplacement fibroadipeux du myocarde de la paroi du VD. Le diagnostic repose sur des critères anatomiques (IRM, scintigraphie en contraste de phases), fonctionnels, et électrocardiographiques. [10] La prévalence est estimée à 1/5 000 individus avec des formes familiales dans 30 à 50 % des cas. Actuellement, huit loci ont été rapportés et trois gènes identifiés. [11-13] La mortalité globale (MS et insuffisance cardiaque) est de 2,3 % par an sur une vie de 80 ans. La maladie de Naxos est une forme particulière de DVDA à transmission autosomique récessive, associée à

une dysplasie ectodermique (kératose palmoplantaire et cheveux laineux). Le gène impliqué est celui de la plakoglobine jouant un rôle dans l'adhésion intercellulaire. Les mutations conduisent à une déficience complète en plakoglobine. [14, 15] La pénétrance est complète. Cinquante pour cent des cas correspondent à des formes familiales avec un taux de morts subites de 3 % par an. Récemment, des mutations ont été décrites dans les gènes codant la plakophiline 2 [16] et dans le gène codant le facteur de croissance $\beta 3$. [13]

Les cardiomyopathies vénitiennes sont familiales dans 50 % des cas et deux formes ont été décrites : une cardiomyopathie du VD à transmission autosomique dominante, induite le plus souvent par des mutations de la desmoplakine, autre protéine d'adhésion intracellulaire, [17] et une cardiomyopathie caractérisée par des TV bidirectionnelles alternantes, induite par des mutations du récepteur à la ryanodine, impliqué dans l'absorption et le relargage du calcium intracellulaire. [18]

■ Mort subite due à une arythmie ventriculaire maligne primitive

Les morts subites qui restent inexplicables après la réalisation d'une autopsie sont considérées comme ayant une origine rythmique primitive (Tableau 1). [19] On distingue, parmi ces arythmies ventriculaires souvent létales, les torsades de pointes dégénérant en fibrillation ventriculaire dans le syndrome du QT long congénital, les tachycardies ventriculaires catécholergiques, les fibrillations ventriculaires associées au syndrome de Brugada ou au syndrome du QT court, et de très rares observations de fibrillation auriculaire associée à une préexcitation auriculoventriculaire. La confirmation rétrospective de ce diagnostic n'est possible qu'en cas d'identification de l'anomalie génétique chez le sujet décédé ou lorsque l'anomalie génétique est détectée ou le diagnostic clinique posé chez l'un des membres de la famille.

Syndrome du QT long congénital

Le syndrome du QT long congénital (SQTL), cliniquement et génétiquement hétérogène, se caractérise par un allongement de l'intervalle QT, associé à un risque élevé de survenue de troubles du rythme ventriculaire graves (torsades de pointes, fibrillation ventriculaire) pouvant entraîner syncopes et MS (Fig. 1). [19] La distinction historique entre syndrome de Jervell et Lange-Nielsen (forme récessive avec surdité) et syndrome de Romano-Ward (forme dominante sans surdité) tend à être abandonnée au profit d'une classification s'appuyant sur les progrès de la génétique moléculaire. Les gènes responsables des formes LQT1, LQT2, LQT5 et LQT6 codent pour des canaux potassiques (*KCNQ1*, *HERG* = *KCNH2*, *KCNE1*, et *KCNE2* respectivement), celui responsable de la forme LQT3 code pour le canal sodique cardiaque (*SCN5A*), et celui de la forme LQT4 code pour l'ankyrine B qui est une protéine d'ancrage (Tableau 1). [20]

Tableau 1. Gènes impliqués dans arythmies ventriculaires primitives ou « canalopathies ».

Syndromes	Gènes	Locus	Courant
LQT1	<i>KCNQ1</i>	11p15.5	Iks ↘
LQT2	<i>KCNH2</i>	7q35-36	Ikr ↘
LQT3	<i>SCN5A</i>	3p21-24	INa ↗
LQT4	<i>Ankyrine B</i>	4q25-27	
LQT5	<i>KCNE1</i>	21q22.1-23	Iks ↘
LQT6	<i>KCNH2</i>	21q22.1-23	Ikr ↘
Timothy syndrome	<i>CACNA1C</i>		ICa ↗
QT court	<i>KCNH2</i>	7q35-36	Ikr ↗
QT court	<i>KCNQ1</i>	11p15.5	Iks ↗
Brugada	<i>SCN5A</i>	3p21-24	INa ↘
TVC 1	<i>RyR2</i>	1q42-43	ICa ↗
TVC 2	<i>CASQ2</i>	1p11-13.3	ICa ↗

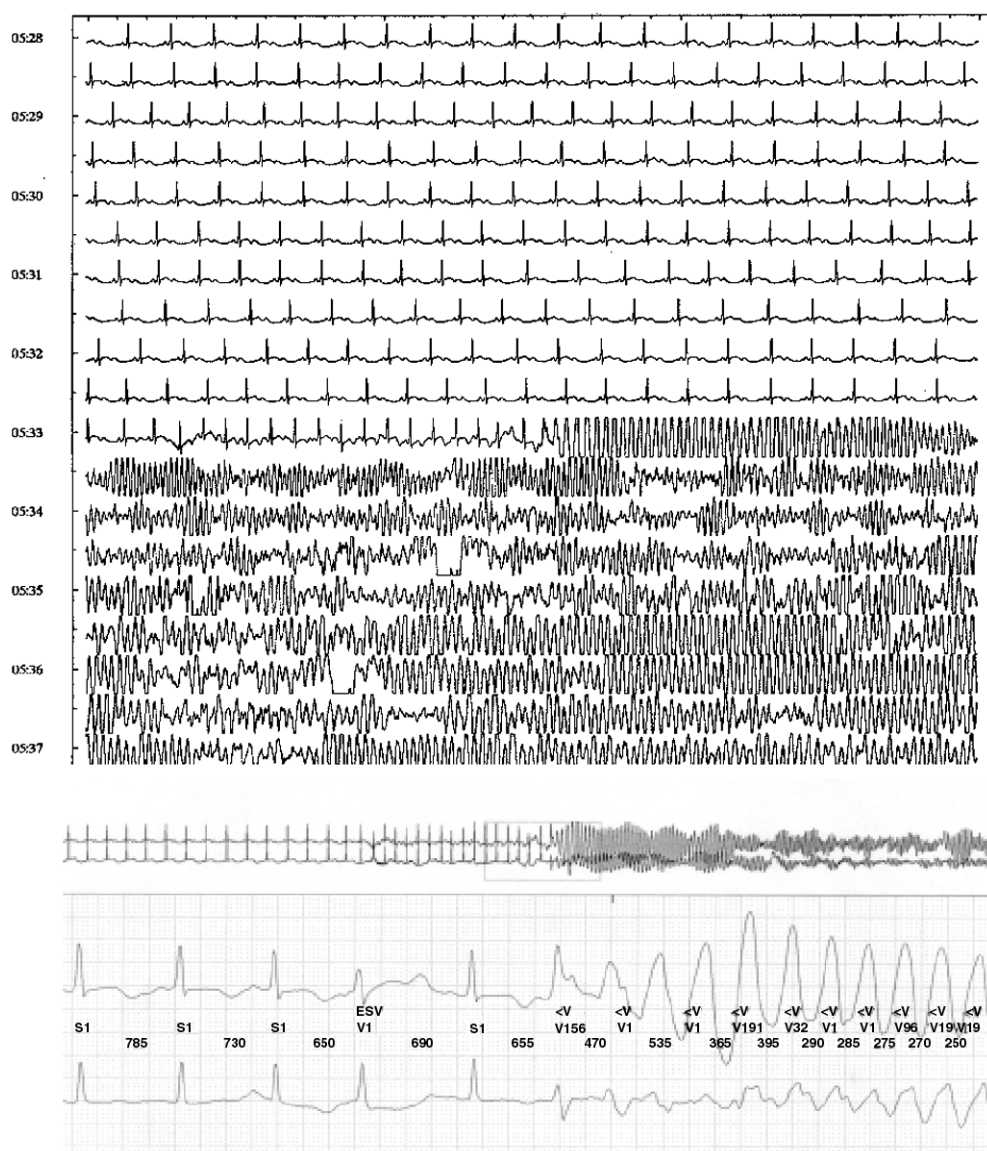


Figure 1. Enregistrement Holter chez un enfant ayant un syndrome de QT long congénital qui a fait une syncope nocturne. Torsade de pointes se compliquant d'une fibrillation ventriculaire.

Enfin, récemment, un gène codant pour un canal calcique a été identifié comme étant responsable d'une forme grave de SQT1 avec syndactylie. [20] La prévalence génétique est actuellement estimée à 1/5 000 individus. [21] Le phénotype du SQT1 est caractérisé par un allongement de l'intervalle QT (QTc > 440 ms), mesuré dans les dérivations D2 ou V5 de l'ECG. L'analyse morphologique de l'onde T des sujets ayant un SQT1 montre des aspects morphologiques assez spécifiques pour les trois principaux gènes connus, permettant d'orienter l'analyse génétique (Fig. 2). Ces dernières années, le diagnostic génétique est devenu l'une des méthodes de référence pour le diagnostic de SQT1 mais ne peut être fait que dans les centres spécialisés. De plus, du fait de l'hétérogénéité génétique et allélique observée dans le SQT1 et de la grande taille des gènes à étudier, le diagnostic génétique ne peut être établi que dans 60 à 70 % des cas (séries européennes). L'analyse de l'ensemble des tracés ECG des membres d'une même famille améliore la sensibilité et la spécificité pour un patient donné. Les anomalies de durée et de morphologie de la repolarisation ventriculaire font partie des critères diagnostiques du SQT1. L'analyse de la morphologie de l'onde T au Holter permet d'améliorer la sensibilité de détection des formes LQT2 par rapport à l'ECG de repos. [22] Le mode de déclenchement des événements rythmiques semble dépendre de la forme génétique. [23] En effet, le plus souvent, le facteur déclenchant d'un événement cardiaque grave en cas de LQT1 est un stress, surtout à l'effort. Les patients LQT2 ont, eux, des syncopes ou des troubles du rythme survenant plutôt lors d'une stimulation auditive ou à l'émotion. De plus, les facteurs de récurrences d'événements cardiaques dépendent du

mode de survenue de l'événement initial. Les patients LQT1 sont symptomatiques principalement à l'effort (68 %), les patients LQT2 à l'émotion (51 %) ou lors du sommeil (34 %) et les patients LQT3 durant le repos ou le sommeil (53 %). [8] La survenue des symptômes dépend de l'âge et du sexe. L'âge de survenue du premier événement clinique est plus précoce chez les garçons que chez les filles mais après l'âge de 15 ans, les femmes sont plus souvent symptomatiques que les hommes. [21] Cependant, il reste très difficile d'évaluer le pronostic de cette maladie pour un patient donné. Le risque d'événements cardiaques est plus important pour les patients LQT1 et LQT2 que pour les patients LQT3 et varie avec l'augmentation de l'intervalle QTc, indépendamment du génotype. La mortalité cardiaque est comparable dans les trois groupes mais la létalité des événements est plus élevée dans le groupe LQT3. Ainsi, dans les formes LQT1 et LQT2, les patients sont plus souvent symptomatiques mais décèdent rarement, alors que dans la forme LQT3, les patients sont plus rarement symptomatiques mais le risque de MS lors d'une syncope est plus important. [21]

Prise en charge thérapeutique

Le traitement de référence dans la prévention des syncopes et de la MS est représenté par les β -bloquants qui doivent être prescrits à tous les patients symptomatiques. [19] En effet, les premiers symptômes se manifestent le plus souvent entre 10 et 30 ans et, il y a une vingtaine d'années, la mortalité rythmique spontanée était considérable. Elle pouvait être de l'ordre de 70 %, 10 ans après la survenue des premiers symptômes, en l'absence de tout traitement. Les β -bloquants, à partir des

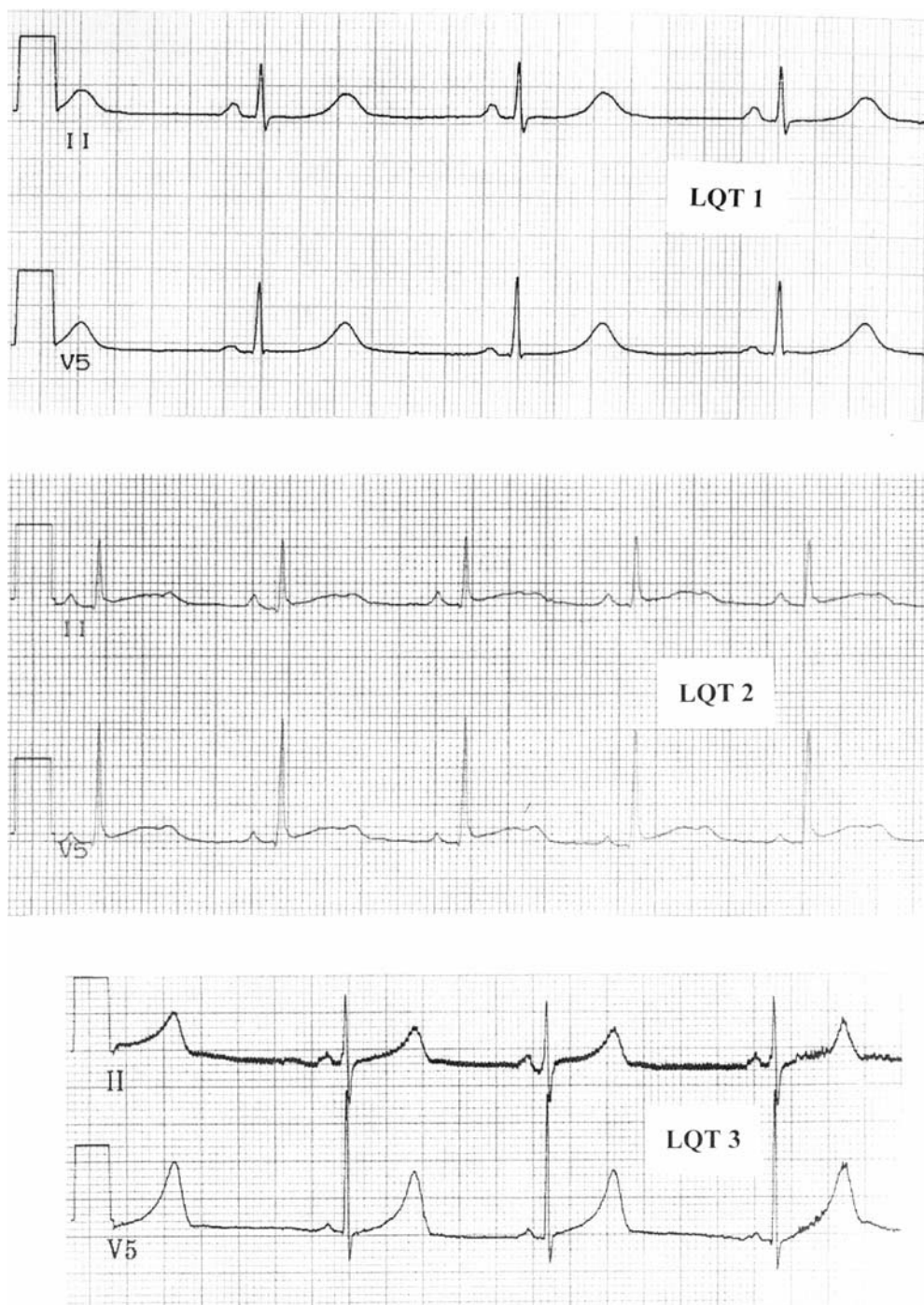


Figure 2. Aspects morphologiques spécifiques de l'onde T à l'ECG dans les dérivations D2 et V5 des trois formes de syndrome de QT long les plus fréquentes. En haut, première ligne (LQT1) : dans la forme LQT1, l'intervalle QT est allongé et l'onde T a une base large avec une morphologie proche de la normale ($QTc = 540$ ms). Au milieu (LQT2) : l'onde T est très aplatie avec parfois un aspect en double bosse ($QTc = 540$ ms). En bas (LQT3) : QTc très allongé avec un début tardif de l'onde T qui est de grande amplitude.

années 1975-1980, ont permis de diminuer d'un facteur 10 cette mortalité. Selon notre expérience, le risque de récides malgré le traitement par nadolol, à une posologie de 50 mg/m², est faible. Néanmoins, cette efficacité globalement remarquable des β -bloquants dans la prévention de la MS varie en fonction de la maladie sous-jacente et du génotype. L'effet bénéfique attendu des β -bloquants à partir de données cliniques et expérimentales nous a appris que ce traitement en monothérapie s'adresse avant tout aux patients LQT1, à certains patients LQT2 (il est parfois associé à une stimulation cardiaque), mais il est probablement peu adapté à certains patients LQT3. Ainsi, l'arbre décisionnel proposé avant la connaissance du diagnostic génétique doit être rediscuté quand le génotype est déterminé (Fig. 3).

Tachycardies ventriculaires catécholergiques

Les tachycardies ventriculaires catécholergiques (TVC) sont caractérisées par des arythmies ventriculaires polymorphes de déclenchement adrénergique. Elles surviennent essentiellement

chez des enfants et des adolescents et sont responsables de syncope et de MS en l'absence de toute anomalie morphologique cardiaque. [24] L'ECG de repos, enregistré en dehors des épisodes de tachycardie ventriculaire, est souvent normal (Fig. 4). La mortalité des TVC en l'absence de traitement est très élevée, atteignant 30 à 50 % à l'âge de 30 ans. [24] De plus, il existe une corrélation entre l'âge de survenue de la première syncope et la sévérité de la maladie avec un pronostic très péjoratif lorsque les pertes de connaissance surviennent tôt dans la vie. Les β -bloquants réduisent de façon significative les syncopes et la MS, rendant rare l'implantation du DAI dans l'enfance. En revanche, du fait de l'observance difficile à l'adolescence et de l'extrême dépendance aux β -bloquants de cette arythmie, l'implantation d'un DAI entre 15 et 25 ans peut se discuter. Les bases génétiques des TVC ont été récemment élucidées par la mise en évidence d'un locus associé à la maladie sur le chromosome 1 (1q42). Depuis, plusieurs équipes ont découvert de façon indépendante des mutations transmises de façon autosomique dominante dans le gène codant pour le

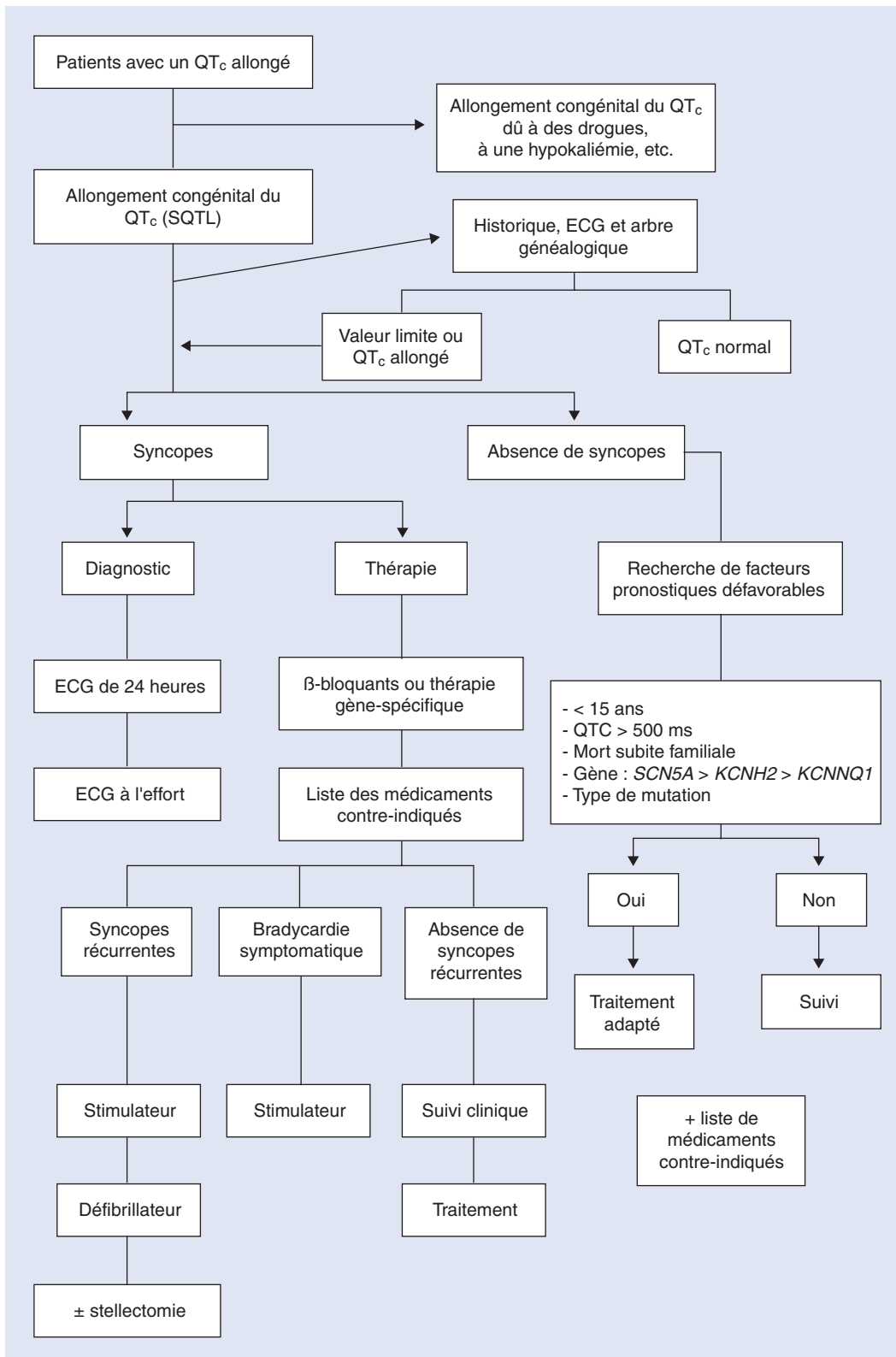


Figure 3. Arbre décisionnel pour la prise en charge de patients avec syndrome du QT long.

ECG : électrocardiogramme au cours d'un effort montrant une salve de tachycardie ventriculaire polymorphe.

récepteur à la ryanodine de type 2 (*RyR2*). [25, 26] Ce récepteur cardiaque à la ryanodine est l'un des canaux calciques impliqués dans le relargage du calcium, situé dans le réticulum sarcoplasmique des cardiomyocytes. Plus récemment, deux équipes ont rapporté des formes de TVC dans des familles consanguines associées à des mutations homozygotes dans le gène de la calsequestrine 2 (*CASQ2*), qui code pour une protéine impliquée dans la liaison du calcium, située elle aussi dans le réticulum sarcoplasmique [26, 27, 28]. Les gènes *RyR2* et *CASQ2* jouent tous les deux un rôle déterminant dans le stockage et le relargage du calcium intracytoplasmique et donc modifient la séquence excitation-contraction cardiaque.

Syndrome de Brugada

Le syndrome de Brugada associe un retard de conduction intraventriculaire droite et une anomalie de la repolarisation sous la forme d'un sus-décalage du segment ST dans les précordiales droites, pouvant se compliquer de fibrillation ventriculaire (Fig. 5, 6) et d'un risque important de MS. [29-31] On estime la prévalence du syndrome à 4 % des MS toutes étiologies confondues et à au moins 20 % des MS survenant chez des patients sans anomalie cardiaque structurale. [31] Le syndrome serait responsable de la moitié des morts subites survenant chez des patients adultes avec un cœur apparemment normal. Le seul

“ Conduite à tenir

Dans tous les cas de SQTL confirmé ou supposé, des mesures de prévention doivent être prises :

- dépistage et mise en route d'un traitement β -bloquant chez tous les sujets génétiquement atteints symptomatiques (ou non) a fortiori les enfants ;
- prévention des circonstances favorisant la survenue des TDP (hypokaliémie, hypomagnésémie etc.) ;
- contre-indication aux sports ;
- remise à l'enfant et aux parents d'une liste de médicaments contre-indiqués, car connus pour allonger l'intervalle QT ^[19] (Tableau 2).

traitement ayant fait ses preuves dans la prévention de la MS est le DAI. Les symptômes, qui sont dans la moitié des cas des épisodes de syncopes à l'emporte-pièce sans prodrome, surviennent essentiellement chez l'homme vers l'âge de 40 ans. Les formes à révélation pédiatrique sont extrêmement rares, se manifestant parfois dans un contexte fébrile. L'aspect ECG est parfois intermittent mais peut être démasqué par un test pharmacologique qui consiste en l'injection d'un bloqueur de canaux sodiques (ajmaline). ^[31] Les sujets sont considérés comme phénotypiquement atteints en cas d'anomalies électrocardiographiques typiques détectées soit spontanément sur l'ECG de surface, soit lors d'un test pharmacologique de sensibilisation. En présence d'un patient symptomatique (syncope) ayant un aspect ECG de Brugada, la stimulation ventriculaire permet de tester la vulnérabilité ventriculaire. En cas de FV inductible, un DAI sera proposé. Chez le patient asymptomatique, dans le cadre d'une enquête familiale ou d'une découverte systématique, un test pharmacologique de sensibilisation et une stimulation ventriculaire peuvent être proposés à partir de 16 ans. ^[31, 32] Les facteurs prédictifs de MS semblent être un aspect de Brugada de type 1 à l'ECG de base et les apparentés de patients ayant présenté une MS. ^[32] L'origine génétique a été confirmée par l'identification de mutations dans le gène *SCN5A* codant pour le canal sodique cardiaque dans seulement 20 % des cas.

Syndrome du QT court

Le syndrome du QT court est une entité nouvelle qui associe un intervalle QT court ($QT_c \leq 300$ ms) et un risque élevé de syncope et MS par arythmie ventriculaire maligne. ^[33] Le phénotype de trois familles a été récemment décrit. L'intervalle QT court semble patent sur les électrocardiogrammes et Holter réalisés. Ce syndrome est héréditaire puisque dans les familles atteintes, le phénotype est retrouvé chez plusieurs patients de plusieurs générations différentes. Les syncopes et MS peuvent survenir au repos mais également à l'effort. L'anomalie électrocardiographique (QT_c) est parfois associée à une fibrillation auriculaire de survenue précoce. Sur le plan génétique, des mutations spécifiques des gènes *HERG* (= *KCNH2*) ou *KCNQ1* ont été identifiées chez les sujets atteints. ^[33, 34] Lors de leur réexpression, ces mutations entraînent un gain de fonction et un raccourcissement du potentiel d'action. L'exploration électrophysiologique permet de documenter des périodes réfractaires auriculaires et ventriculaires courtes et une vulnérabilité ventriculaire chez la majorité des patients. Le seul traitement préventif de la MS à l'heure actuelle reste l'implantation d'un défibrillateur cardiaque.

■ Prise en charge des familles en cas de mort subite inexpliquée chez l'un des membres

Le dépistage cardiologique de l'un de ces syndromes repose sur l'analyse de l'ECG, le recueil des antécédents personnels de

chaque membre de la famille, et d'autres examens comme l'échocardiographie ou les tests de sensibilisation. Pour certains de ces syndromes, le ou les gènes en cause sont connus et rendent possible le dépistage des apparentés présymptomatiques ou symptomatiques dont le diagnostic n'aurait pas été établi. Cette prise en charge ne peut être considérée comme un examen de routine. Les indications doivent être sélectionnées et sa pratique s'appuiera sur l'aide d'une équipe pluridisciplinaire constituée idéalement d'un cardiologue, d'un généticien et d'un psychologue. Le patient doit être informé des enjeux du test génétique et des limites du résultat quant à une éventuelle prise de décision. Un délai de réflexion doit être respecté. L'annonce des résultats doit être encadrée et le suivi programmé sur le long terme.

Diagnostic présymptomatique

Le test présymptomatique chez les apparentés d'un patient affecté va permettre d'identifier ceux qui sont à risque de développer la maladie ou ses complications et qui doivent bénéficier d'une surveillance cardiologique étroite. Cependant, compte tenu de l'absence de traitement curatif, et parfois préventif médicamenteux (la DAI représentant la seule solution thérapeutique qui a prouvé un bénéfice sur la prévention de la MS secondaire), le test doit être réalisé après une information préalable donnée au cours d'une consultation pluridisciplinaire. Ainsi, en cas d'identification d'une mutation chez un enfant faisant partie d'une famille de CMH, la certitude de porter la maladie peut en effet générer une angoisse et un fardeau psychologique non négligeable.

Conseil prénatal

Le diagnostic, lorsque la mutation familiale est connue, peut être porté dès la 10^e semaine de grossesse mais les risques fœtaux ne sont pas nuls. Le test ne peut donc être envisagé que si une décision d'interruption de grossesse en dépend. Or, le risque de transmettre la maladie pour ces syndromes autosomiques dominants est de 50 % pour un parent atteint et il est difficile de déterminer à l'avance son degré de sévérité. Le diagnostic anténatal n'est pas retenu pour le SQTL et les tachycardies ventriculaires catécholergiques car il existe un traitement médical préventif.

Test diagnostique

Il permet de confirmer le gène en cause et le type de mutation. Il permet, lorsque la mutation est identifiée chez le propositus, de rechercher facilement la mutation chez les apparentés présymptomatiques.

Évaluations pronostiques

L'identification des patients à haut risque de complications rythmiques peut conduire à des mesures prophylactiques. Pour le SQTL, la forme génétique est l'un des paramètres de stratification du risque.

■ Conclusion

Les morts subites d'origine génétique sont rares. Néanmoins, le défibrillateur implantable a permis de transformer le pronostic de sujets exposés à ce risque. De plus, grâce à la biologie moléculaire, il est possible d'avoir un diagnostic étiologique précis permettant une prise en charge adaptée, y compris pour les sujets présymptomatiques.

Tableau 2.

Médicaments contre-indiqués, déconseillés ou à utiliser avec précaution dans le syndrome du QT long congénital (d'après Lupoglazoff et al. *Arch Mal Coeur* 2003;**96**:539-47). ^a [19]

A. Médicaments cardiovasculaires

1. Antiarythmiques de classe I

Contre-indiqués :

- quinidine (Cardioquine[®], Longacor[®], Quinidurule[®], Sérécór[®])
- disopyramide (Rythmodan[®], Isorythm[®])

Déconseillés :

- cibenzoline (Cipralan[®], Exacor[®])
- flécaïnide (Flécaïne[®])
- propafénone (Rythmol[®])
- aprindine (Fiboran[®])

2. Antiarythmiques de classe III

Contre-indiqués :

- amiodarone (Cordarone[®], Corbionax[®])
- sotalol (Sotalex[®])
- ibutilide (Corvert[®])

3. Inhibiteurs calciques

Contre-indiqués : bépridil (Cordium[®])

4. Diurétiques

Contre-indiqués : tous les diurétiques hypokaliémants

5. Vasodilatateurs cérébraux

Contre-indiqués : les dérivés de la vincamine (Vinca[®], Vincafor[®], Rhéobral[®], Vincarutine[®])

B. Psychotropes

Contre-indiqués :

- neuroleptiques : chlorpromazine (Largactil[®]), dropéridol (Droleptan[®]), halopéridol (Haldol[®]), sultopride (Barnétill[®]), thioridazine (Melleril[®]), pimozide (Orap[®]), rispéridone (Risperdal[®])
- antidépresseurs : imipramine (Tofranil[®]), désipramine (Pertofran[®]), amitriptyline (Laroxyl[®], Élavil[®]), doxépine (Quitaxon[®]), maprotiline (Ludiomil[®]), fluoxétine (Prozac[®])

Déconseillés : tous les médicaments de la famille des phénothiazines, des butyrophénones, des benzamides, des imipraminiques, le lithium.

C. Anti-infectieux

Contre-indiqués :

- érythromycine (Érythrocline[®], Abboticine[®], Propiocine[®], Éry[®])
- clarythromycine (Zeclar[®], Naxy[®])
- spiramycine (Rovamycine[®], Rodogyl[®])
- amphotéricine B (Fungizone[®], Amphocycline[®])
- triméthoprime, sulfaméthoxazole (Bactrim[®], Eusaprim[®])
- amantadine (Mantadix[®])
- pentamidine (Pentacarinat[®])
- sparfloxacin (Zagam[®])
- chloroquine (Nivaquine[®], Halofantrine (Halfan[®]))

Azols : kétoconazole (Nizoral[®]), miconazole (Daktarin[®]), itraconazole (Sporanox[®])

Déconseillés : les médicaments de la classe des macrolides et les autres antipaludéens : quinine (Quinimax[®], Quinoforme[®]), méfloquine (Lariam[®]), amodiaquine (Flavoquine[®])

D. Antiallergiques

Déconseillés :

- les autres antihistaminiques H1 non anticholinergiques : cétirizine (Zyrtec[®], Virlix[®]), Laratidine (Clarityne[®]), oxatomide (Tinset[®])
- les antihistaminiques anticholinergiques : hydroxyzine (Atarax[®]), cyproheptadine (Périactine[®]), prométhazine (Phénergan[®]), dexchlorphéniramine (Polaramine[®]), alimémazine (Théralène[®]), carbinoxamine (Allergefon[®]), Buclizine (Aphilan[®]), bromphéniramine (Dimégan[®]), méquitazine (Primalan[®]), isothipendyl, (Istamyl[®]), doxylamine (Méréprine[®], Donormyl[®])
- les produits classés dans les « décongestionnants » qui contiennent des antihistaminiques
- attention aux associations entre antihistaminiques et dérivés azolés

E. Autres classes thérapeutiques

Contre-indiqués : doxorubicine (Adriblastine[®]), cisapride (Prépulsid[®])

Déconseillés : sildénafil (Viagra[®]), l'Hexaquine[®] qui contient de la quinine. Les laxatifs irritants, notamment en association avec les dérivés azolés. Le dompéridone (Motilium[®])

Antimigraineux : sumatriptan (Imigrane[®])

Antimitotiques : tamoxifène (Nolvadex[®], Kessar[®])

^a Les médicaments contre-indiqués sont ceux pour lesquels des torsades de pointes, avec une forte imputabilité, ont pu être documentées. Les médicaments déconseillés ou à utiliser avec précaution sont des substances qui ne sont pas électrophysiologiquement neutres pour des raisons pharmacodynamiques ou du fait de leur appartenance à une famille ou à une classe thérapeutique. Il est préférable de les éviter ou de ne les prescrire que sous stricte surveillance électrocardiographique.



Figure 4. Exemple de tachycardie ventriculaire catécholergique (TVC). Tracés ECG au cours d'un effort chez un garçon de 7 ans durant une accélération sinusale au cours d'une épreuve d'effort : salve de tachycardie ventriculaire polymorphe s'accompagnant d'un malaise.

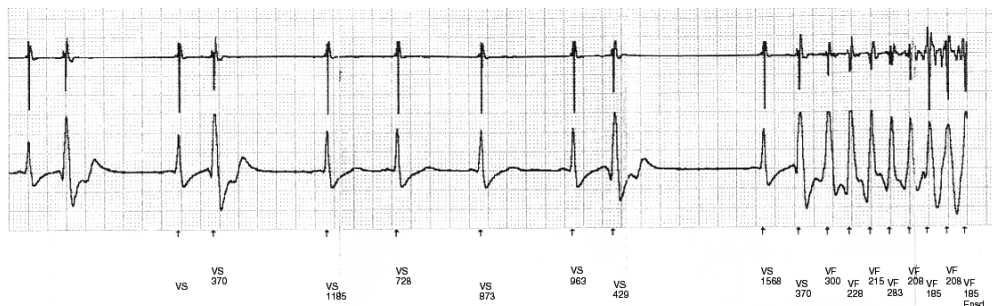


Figure 5. Homme de 38 ans. Syncope. Électrocardiogrammes ventriculaires enregistrés à partir de la mémoire du défibrillateur implantable montrant des extrasystoles ventriculaires et le démarrage d'une tachycardie ventriculaire rapide (RR 190 ms).

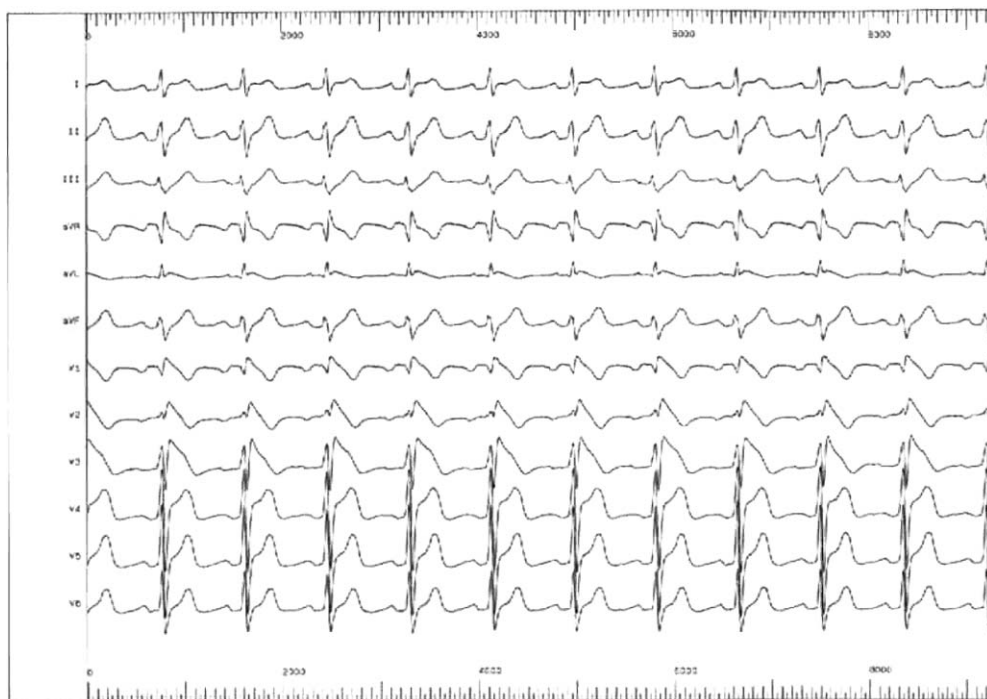


Figure 6. Électrocardiogramme de base en 12 dérivations d'un patient de 45 ans ayant présenté une perte de connaissance. On note un sus-décalage du segment ST dans les pré-cordiales droites (V1, V2, V3) caractéristique des anomalies électrocardiographiques du syndrome de Brugada.

■ Références

- [1] Engelstein ED, Zipes DP. Sudden cardiac death. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, editors. *The heart, arteries and veins*. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 1081-112.
- [2] Wever E, Robles de Medina E. Sudden death in patients without structural heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:1137-44.
- [3] de Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI, van Ree JW, Daemen MJ, Houben LG, et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997;**30**:1500-5.
- [4] Neuspiel DR, Kuller LH. Sudden and unexpected natural death in childhood and adolescence. *JAMA* 1985;**254**:1321-5.
- [5] Watkins H. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;**342**:422-4.
- [6] Michels VV, Moll PP, Miller FA, Tajik AJ, Chu JS, Driscoll DJ, et al. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992;**326**:77-82.
- [7] Baig MK, Goldman JH, Caforio AL, Coonar AS, Keeling PJ, McKenna WJ. Familial dilated cardiomyopathy: cardiac abnormalities are common in asymptomatic relatives and may represent early disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;**31**:195-201.
- [8] Grunig E, Tasman JA, Kucherer H, Franz W, Kubler W, Katus HA. Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998;**31**:186-94.
- [9] Crispell KA, Hanson EL, Coates K, Toy W, Hershberger RE. Periodic rescreening is indicated for family members at risk of developing familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:1503-7.